

УДК 615.453:542.943

ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАПТОПРИЛУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Блажесівський М.Є., Бондаренко Н.Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків

Каптоприл (Captopril) – (2S)-1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропаноїл]-піролідин-2-карбонова кислота – специфічний інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту, широко використовується в медичній практиці як протигіпертонічний засіб [6].

Державна та Європейська 4-того видання фармакопеї кількісне визначення каптоприлу в таблетках пропонують виконувати методом окисно-відновного потенціометричного титрування стандартним розчином йоду [4, 7]. Крім того, опрацьовані методики алкаліметричного визначення препарату за карбоксильною і/або сульфгідрильною (після додавання AgNO_3) групами [5], окисно-відновного потенціометричного титрування SH-групи розчинами AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$, CuSO_4 , PdCl_2 , KIO_3 , сумішшю KBrO_3 і KBr тощо [1]. Найбільшими перевагами володіє йодометричний метод титрування розчином KIO_3 з Pt-електродом, а також метод прямого потенціометричного титрування AgNO_3 з сульфід-ІСЕ [1].

Описаний непрямий хемілюмінесцентний метод визначення каптоприлу за реакцією з $\text{Ce}(\text{IV})$ в присутності родаміну В як сенсibilізатора [11]. Для визначення каптоприлу в таблетках в присутності гідрохлортіазиду запропонований метод аніонообмінної високоефективної рідинної хроматографії з хемілюмінесцентним детектуванням [10]. Градувальний графік лінійний в межах $(8 - 300) \cdot 10^{-6}$ моль/л каптоприлу, s_r 0,04 ($n = 11$). Опрацьована методика амперометричного визначення каптоприлу в лікарських формах з використанням як титранта Паладію хлориду [8].

Мета дослідження. Метою цієї роботи є розробка нових методик кількісного визначення каптоприлу в лікарських формах за новою

хемілюмінесцентною реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію (ЦМА).

Матеріали і методи дослідження. Для досліджень використовували субстанцію каптоприлу та лікарські форми, які містять каптоприл: таблетки по 0,025 г (ВАТ «Київмедпрепарат», Україна), таблетки «Каптопрес-Дарниця» («Дарниця», Україна) та «Капотіазид-КМП» (ВАТ «Київмедпрепарат», Україна).

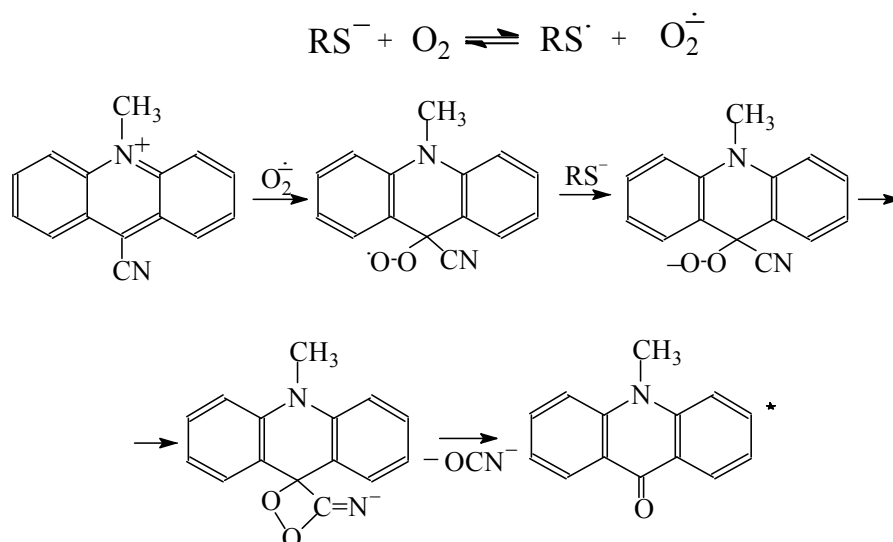
Для створення та підтримки необхідної кислотності середовища використовували 10 М розчин натрію гідроксиду, рН розчинів контролювали за допомогою скляного індикаторного електрода ЭСЛ-43-07 та йонміра лабораторного И-130. Усі розчини готували на двічі дистильованій воді.

Нітрат 9-ціано-10-метилакридинію (ЦМА) добували за методикою [9]. Його розчини виготовляли об'ємно-ваговим способом на 10^{-3} М розчині нітратної кислоти. У роботі використовували концентровані розчини натрію гідроксиду без карбонатів.

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на хемілюмінометрі з чутливістю $0,43 \cdot 10^7$ (фот)/(4π)/поділка із фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-0,5 та швидкодіючим потенціометром у відносних одиницях (мВ). Хемілюмінесценцію вимірювали у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм із робочим об'ємом 10 мл.

Результати та їх обговорення. Нами досліджена можливість виконання кінетичного визначення каптоприлу в таблетках по 0,025 г (ВАТ «Київмедпрепарат», Україна), в таблетках «Каптопрес-Дарниця» («Дарниця», Україна) та «Капотіазид-КМП» (ВАТ «Київмедпрепарат», Україна) за новою хемілюмінесцентною реакцією, а саме з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію (ЦМА). Відомо, що ЦМА специфічно реагує із нуклеофілами при наявності у розчині кисню повітря. При відновленні ЦМА утворюється проміжна сполука – діоксетан ЦМА, який розпадається з утворенням молекули N-метилакридону у збудженому стані. Релаксація збудженої молекули N-

метилакридону у основний стан супроводжується вилученням кванту світла [3]. Вважається, що у системах, які генерують активні форми кисню, акридинієві солі реагують головним чином з $\cdot\text{O}_2^-$ [2]. У результаті цих реакцій спостерігається інтенсивна хемілюмінесценція. Схема зазначених перетворень має вигляд:



Встановлені оптимальні умови реакції: 2,0 М NaOH, $2,5 \cdot 10^{-5}$ М ЦМА. Розраховували різницю між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з випробуванням ($I_{\text{хл}}$) і холостим (I_0) розчинами $\Delta I_{\text{хл}}$. Вміст каптоприлу в препараті знаходили методом порівняння величин $\Delta I_{\text{хл}}$, одержаних у дослідах з випробуванням розчином та розчином робочого стандартного зразка (РСЗ) відповідно.

Приготування розчину робочого стандартного зразка каптоприлу 50 мг/мл. У мірній колбі на 500 мл розчиняли 0,0250 г каптоприлу субстанції у 100 мл двічі дистильованої води та доводили об'єм розчину до позначки при 293 К.

Методика кількісного визначення каптоприлу в лікарських формах. 0,1 г («Каптоприл-КМП») або 0,2 г («Каптопрес-Дарниця», «Капотіазид-КМП») розтертих у порошок таблеток (точна наважка) розчиняють у 500,00 мл двічі дистильованої води, відбирають 1,00 мл («Каптоприл-КМП») або 2,00 мл («Каптопрес-Дарниця», «Капотіазид-КМП»)

розчину і переносять до кварцової кювети на 10 мл хемілюмінесцентного фотометра, додають послідовно 2,00 мл 10,0 М NaOH, двічі дистильовану воду до об'єму розчину 9,50 мл. Одержану суміш перемішують і встановлюють кювету у світлозахисну камеру фотометра. Відкривають шторку і після 1 хв витримки вливають за допомогою дозатора П-1 0,50 мл $5 \cdot 10^{-4}$ М ЦМА, реєструючи максимальну інтенсивність виникаючого світіння. Аналогічного порядку додавання розчинів дотримуються при виконанні досліду з розчином РСЗ. У всіх випадках реєструють максимальне значення інтенсивності світіння у порівнянні до його фонового значення, $\Delta I_{\text{хл}}$. Вміст каптоприлу в лікарських формах знаходять методом стандарту (порівняння з розчином РСЗ каптоприлу). Лінійна залежність між інтенсивністю хемілюмінесценції та концентрацією аналіту спостерігається в інтервалі $2 \cdot 10^{-6} \dots 10^{-4}$ М ($y = 2,72 \cdot 10^5 c - 0,34$, $r = 0,999$).

Вміст каптоприлу в г на таблетку (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{C_{cm} \cdot \Delta I_{xl} \cdot 500 \cdot \bar{m}}{\Delta I_{ct} \cdot m_n},$$

де C_{cm} – концентрація каптоприлу у розчині РСЗ, г/мл;

500 – об'єм мірної колби, використаної для аналізу, мл;

\bar{m} – середня маса таблетки ($n = 20$), г;

m_n – маса наважки розтертих таблеток однієї серії, г;

$\Delta I_{\text{хл}}$ – різниця між максимальними значеннями інтенсивностей хемілюмінесценції у дослідах з випробуванням та холостим розчинами відповідно, відн. од.;

$\Delta I_{\text{ст}}$ – різниця між максимальними значеннями інтенсивностей хемілюмінесценції у дослідах з РСЗ каптоприлу та холостим розчинами відповідно, відн. од.;

У таблиці 1 наведені результати аналізу лікарських форм каптоприлу розробленим методом хемілюмінесценції за реакцією з ЦМА.

**Результати кількісного визначення каптоприлу в лікарських формах
(n = 5, P = 0,95)**

| № п/п | Лікарська форма складу | Знайдено каптоприлу, г | Метрологічні характеристики |
|----------|---|--|---|
| 1. | Каптоприл-КМП каптоприлу 0,025 г (0,02499)* | 0,0248 0,0239 0,0249 0,0246 0,0255 0,0265 0,0253 | $\bar{X} = 0,0251$ $S = \pm 8,14 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{X}} = \pm 3,1 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = \pm 7,5 \cdot 10^{-4}$ $S_r = \pm 3,25\%$ $\delta = + 0,44 \%$ |
| 2. | Каптопрес-Дарниця каптоприлу 0,050 г гідрохлортіазиду 0,025 г | 0,0479 0,0506 0,0517 0,0485 0,0501 | $\bar{X} = 0,04976$ $S = \pm 1,55 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 6,9 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = \pm 1,9 \cdot 10^{-3}$ $S_r = \pm 3,12 \%$ |
| 3. | Капотіазид-КПМ каптоприлу 0,050 г гідрохлортіазиду 0,0125 г | 0,0518 0,0502 0,0485 0,0478 0,0501 | $\bar{X} = 0,04968$ $S = \pm 1,57 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 7,0 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = \pm 1,95 \cdot 10^{-3}$ $S_r = \pm 3,16 \%$ |

Примітка. * Примітка. * Вміст каптоприлу встановлено за методикою [4].

Нижня межа визначуваних концентрацій каптоприлу C_n становить 0,5 – 1 мкг/мл. Час виконання аналізу 2 хв. Відносна помилка визначення 10 мкг каптоприлу не перевищує 3,25 % ($n = 5 - 7, P = 0,95$). Гідрохлортіазид, який входить до складу комбінованих лікарських форм препарату, не заважає визначенню каптоприлу. Як видно з наведених даних, одержані результати

характеризуются задовільною репродуктивністю та правильністю: $s_r \leq \pm 3,25\%$, ($\delta = + 0,44 \%$).

Список літературних джерел:

1. Бузланова М.М., Каранди И.В. // Завод. лаб. – 1995. – Т.61, № 6. – С. 7 - 9.
2. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток животных // Итоги науки и техники. сер. биофиз. М.: ВИНТИ, 1989. Т. 24. С. 20, 93.
3. Гута А.М., Пацай И.О. Хемилюминесцентные реакции витрата 9-циано-10-метилакридины и их аналитическое применение // Тез.докл. VII Всерос. конф. Органические реагенты в аналитической химии. – Саратов. – 1999. – С. 190.
4. Державна фармакопея України/ Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”: Перше вид. Харків.: 2001. – 556 с.
5. Каранди И.В., Бузланова М.М. // Журн. аналит. химии. – 1998. Т.53, № 5. – С. 514 - 516.
6. Крыжановский С.А., Вититнова М.В. Полный современный справочник лекарственных препаратов. Практическое руководство: 2-е изд., перераб. и доп. – М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2002. – 1216 с.
7. European Pharmacopoeia. - 4th ed.- Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.
8. Korićanac Z., Jovanović T., Stancović B. // Pharmazie. – В. 50, Н. 4. – S. 299 - 300.
9. Mc. Capta F., Richardson D.G., Chang Y.C. // Photochem. and Photobiol. – 1965. – V.4, № 6. – P. 1111 - 1121.
10. Ouyang J., Bayens W.R.G., Delanghe J. et all. // Anal. Chim. Acta. – 1999. V. 386, № 3. – P. 257 - 264.
11. Zang X.R., Bayens W.R.G., Van der Weken G. et all. // Anal. Chim. Acta. – 1995. – V.303, № 3. – С. 121- 125.

Summary

Chemiluminescence determination of captopril in pharmaceutical forms

Blazheevsky M. Ye., Bondarenko N.U.

National University of Pharmacy

Chemiluminescence activity of captopril in reaction with 9-cyano-10-methylacridinium nitrate in strong alkaline solution in the presence of oxygen has been studied.

Methods of quantitative determination of captopril in Captopril 0,025 g, Captopres 0,05 g and Capothiazide 0,05 g tablets by the chemiluminescence method using a reaction with 9-cyano-10-methylacridinium nitrate have been developed.

When 10 $\mu\text{g/ml}$ determination of captopril $s_r \leq 3,25\%$. The lower limits of the tested concentrations of captopril – 0,5 – 1,0 $\mu\text{g/ml}$.

“Затверджую”

Проректор з наукової роботи
Національного фармацевтичного
університету проф. С. М. Коваленко

“ _____ ” _____ 2007 р.

ЕКСПЕРТНИЙ ВИСНОВОК

про можливість опублікування матеріалів у пресі
та інших засобах масової інформації

Експерт Національної фармацевтичної академії України, розглянувши матеріали статті Блажеєвського М.Є., Бондаренко Н.Ю. “Хемілюмінесцентне визначення каптоприлу в лікарських формах” підтверджує, що в матеріалах не містяться відомості, заборонені до опублікування.

Висновок: Розглянуті матеріали можуть бути опубліковані у відкритій пресі, оскільки вони не містять відомостей, обмежених нормативними документами (“Положення про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого опублікування” від 21 липня 1992 р. № 419. Затверджено постановою Кабінету Міністрів України).

Головний експерт
завідувач кафедри аналітичної хімії,
д.х.н., професор

Болотов В. В.



УКРАЇНА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,
тел. (057) 706-35-81, факс (0572) 14-25-40

В редакцію
збірника наукових праць
„Актуальні питання
фармацевтичної та медичної
науки та практики”

69035, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26
Запорізький державний
медичний університет

Стосовно опублікування статті

Ректорат Національного фармацевтичного університету просить опублікувати статтю доцента кафедри фізичної та колоїдної хімії Блажеєвського Миколи Євстахійовича і асистента кафедри фізичної та колоїдної хімії Бондаренко Наталії Юріївни “Хемілюмінесцентне визначення каптоприлу в лікарських формах” у збірнику наукових праць „Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”.

Проректор з наукової роботи
Національного фармацевтичного
університету д.х.н., проф.

С. М. Коваленко

Список літературних джерел:

12. Бузланова М.М., Каранди И.В. Применение потенциометрических методов для определения лекарственного препарата “Катоприл”// Завод. лаб. – 1995. – Т.61, № 6. – С. 7-9.
13. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток животных // Итоги науки и техники. сер. биофиз. М.: ВИНТИ, 1989. Т. 24. С. 20, 93.
14. Гута А.М., Пацай И.О. Хемилюминесцентные реакции витрата 9-циано-10-метилакридины и их аналитическое применение // Тез.докл. VII Всерос. конф. Органические реагенты в аналитической химии. – Саратов. – 1999. – С. 190.
15. Державна фармакопея України/ Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”: Перше вид. Харків.: 2001. – 556 с.
16. Каранди И.В., Бузланова М.М. рН-Метрическое определение ультрамикрочколичеств органических соединений при использовании их реакции с нитратом серебра // Журн. аналит. химии. – 1998. Т.53, № 5. – С. 514-516.
17. Крыжановский С.А., Вититнова М.В. Полный современный справочник лекарственных препаратов. Практическое руководство: 2-е изд., перераб. и доп. – М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2002. – 1216 с.
18. European Pharmacopoeia. - 4th ed.- Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.
19. Korićanac Z., Jovanović T., Stancović B. Amperometric determination of captopril in dosage form // Pharmazie. – В. 50, Н. 4. – S. 299-300.
20. Mc. Capta F., Richardson D.G., Chang Y.C. // Photochem. and Photobiol. – 1965. – V.4, № 6. – P. 1111-1121.
21. Mirza Tahseen, Tan Henrys Determination of captopril in pharmaceutical tablets by anion-exchange HPLC using indirect photometric detection: study in systematic method development // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2001. V. 25, № 1. – P. 39-52.

22. Segurra Guerrero R., Sagrado Vieves S., Martner Calatayud J. / *Microchem. J.* – 1991. – V.25, № 3. – C. 176-180.